

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-088582

(43)Date of publication of application : 25.03.2003

(51)Int.Cl.

A61M 1/14

A61J 1/05

(21)Application number : 2001-284260

(71)Applicant : JMS CO LTD

(22)Date of filing : 19.09.2001

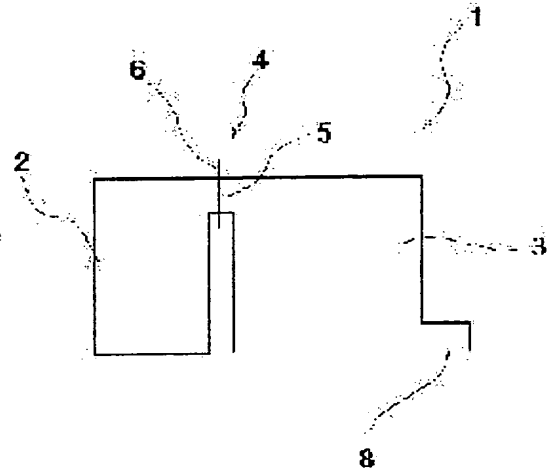
(72)Inventor : YAMAMOTO TAKASHI
IWAMI TETSUSHI
SORASAKI MIDORI

(54) PERITONEAL DIALYSATE AND STORAGE VESSEL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To reduce the damage to a living body by a wrong operation in administration or unmixing in a neutral peritoneal dialysate which is stored divisionally as two solutions of acidic solution and alkali-side solution, and administered to the abdominal cavity by mixing the two solutions in use.

SOLUTION: An administration outlet is provided on the alkali-side solution side of a peritoneal dialysate storage vessel, and the pH or osmotic pressure of the alkali-side solution is regulated in a prescribed range.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-88582

(P2003-88582A)

(43)公開日 平成15年3月25日(2003.3.25)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード*(参考)
A 6 1 M 1/14	5 2 3	A 6 1 M 1/14	5 2 3 4 C 0 7 7
A 6 1 J 1/05		A 6 1 J 1/00	3 1 3 Z
			3 5 1 A

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願2001-284260(P2001-284260)

(22)出願日 平成13年9月19日(2001.9.19)

(71)出願人 000153030

株式会社ジェイ・エム・エス

広島県広島市中区加古町12番17号

(72)発明者 山本 敬史

広島県広島市中区加古町12番17号 株式会

社ジェイ・エム・エス内

(72)発明者 岩見 哲志

広島県広島市中区加古町12番17号 株式会

社ジェイ・エム・エス内

(72)発明者 空先 みどり

広島県広島市中区加古町12番17号 株式会

社ジェイ・エム・エス内

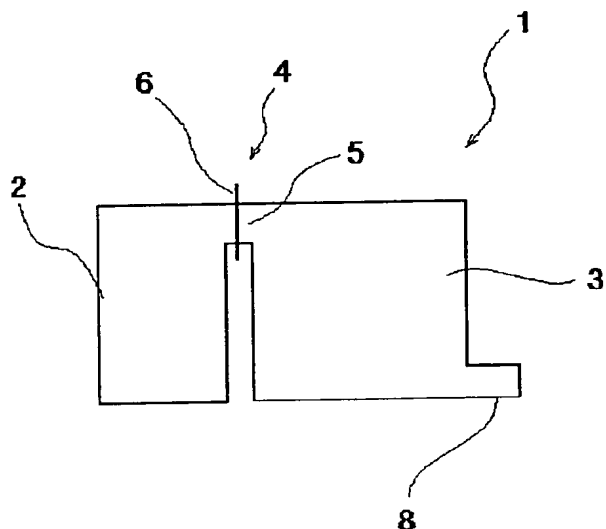
Fターム(参考) 4C077 AA06 HH02 JJ18 KK01

(54)【発明の名称】 腹膜透析液および保存容器

(57)【要約】

【課題】 酸性液とアルカリ側液との2液に分割して保存し、用時に2液を混合して腹腔に投与するための中性腹膜透析液において、投与時の誤操作や未混合による生体へのダメージを低減する。

【解決手段】 腹膜透析液保存容器のアルカリ液側に投与出口を設け、且つアルカリ側液のpHや浸透圧を所定範囲に規定したもの。



【特許請求の範囲】

【請求項1】血液アルカリ化剤を含有せず、且つグルコースを含有する酸性濃縮液と、グルコースを含有せず、且つpH調整成分と血液アルカリ化剤を含有するアルカリ性濃縮液の2液に分離して収容された腹膜透析液であって、前記アルカリ性濃縮液のpHが7～9の範囲にあり、且つ該濃縮液の浸透圧が280～460mOsmの範囲にあることを特徴とする腹膜透析液。

【請求項2】前記酸性濃縮液のpHが3～4の範囲にある請求項1記載の腹膜透析液。

【請求項3】前記pH調整成分が、1～5mM濃度の炭酸水素ナトリウムである請求項1または2のいずれかの項に記載の腹膜透析液。

【請求項4】前記酸性側濃縮液と前記アルカリ性濃縮液の2つの液量の割合（液比）が、1：1.5～1：2の範囲にある請求項1～3のいずれかの項に記載の腹膜透析液。

【請求項5】前記血液アルカリ化剤が、乳酸化合物（無機塩）である請求項1～4のいずれかの項に記載の腹膜透析液。

【請求項6】腹膜透析液を、グルコースを含有する酸性濃縮液と、グルコースを含有せず、且つpH調整成分と血液アルカリ化剤を含有するアルカリ性濃縮液の2液に分離して収容した容器であって、該容器は前記酸性濃縮液を収容する第1収容部と前記アルカリ性濃縮液を収容する第2収容部とを有し、両液（酸性濃縮液、アルカリ性濃縮液）の混合前は前記両収容部（第1収容部、第2収容部）が遮断され、混合時に両収容部が連通可能となる連通手段を有し、さらに患者体内に投与する際に、実質的に当該収容容器からの唯一の液流出手段となる液出口部を第2収容部に設けたことを特徴とする腹膜透析液保存容器。

【請求項7】前記アルカリ性濃縮液のpHが7～9の範囲にある請求項6記載の腹膜透析液保存容器。

【請求項8】前記酸性濃縮液のpHが3～4の範囲にある請求項6または7のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容器。

【請求項9】前記pH調整成分が、1～5mM濃度の炭酸水素ナトリウムである請求項6～8のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容器。

【請求項10】前記アルカリ性濃縮液の浸透圧が280～460mOsmの範囲にある請求項6～9のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容器。

【請求項11】前記酸性側濃縮液と前記アルカリ性濃縮液の2つの液量の割合（液比）が、1：1.5～1：2の範囲にある請求項6～10のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容器。

【請求項12】前記第2収容部において、前記連通手段を設けた側と反対側の領域に前記液出口を形成した請求項6～11のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容

器。

【請求項13】前記収容容器の出口部に患者腹腔内に、容器に収容した液を注入するための回路セットを連結した請求項6～12のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容器。

【請求項14】前記血液アルカリ化剤が、有機酸塩、好ましくは乳酸塩である請求項6～13のいずれかの項に記載の腹膜透析液保存容器。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は腎不全患者の腹腔内に貯留・排液することによって、透析を行う腹膜透析に関し、特に安全性に考慮した腹膜透析液および該透析液を収容した容器に関する。

【0002】

【従来の技術】近年の報告によると、酸性の腹膜透析液は、腹膜機能低下の原因の1つに挙げられている。また、酸性の腹膜透析液によって、腹膜機能の低下だけでなく、腹腔内リンパ球の免疫能が低下し、腹膜炎が発生し易くなるという説もある。このように、酸性の腹膜透析液は生体にとって好ましくないと考えられているにも関わらず、浸透圧調整剤のブドウ糖を中性域で滅菌・保存すると、分解してしまうため、酸性側領域に調整しているという事情があった。

【0003】しかし、生体適合性や上記弊害改善の点から、中性腹膜透析液が注目されており、調製方法や保存容器や薬液組成を工夫することによって、上記ブドウ糖の分解を抑制する研究も広く行われている。例えば、ブドウ糖やカルシウム、マグネシウムや乳酸塩を含有する酸性濃縮液と、重炭酸塩を含有するアルカリ側濃縮液の2液に分けて収容保存し、使用時に混合する方法などである。それによって、ブドウ糖の分解を防止し、且つカルシウムやマグネシウムの不溶塩の生成を防止できる。

【0004】このような調製方法や薬液組成を開示したものとして、特開平9-87182号がある。或いは、乳酸塩を含まない酸性濃縮液と、重炭酸塩を含むアルカリ側濃縮液の2液を混合する方法が特許第2781447号に開示されている。また、ブドウ糖やカルシウム、マグネシウムを含有する酸性濃縮液と乳酸塩を含有する液を混合する方法を開示したものとしては、特開平8-131542号がある。さらに、特開平8-164199号に記載されているように、1剤によって中性腹膜透析液を調製しているものもある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところが、上記の方法や製剤は、投与時の安全性の点で満足できるものではなかった。既述したように、ブドウ糖の分解を防止するために、腹膜透析液を2液に分割して保存し、投与前に2液を混合する方法を採ったのであるが、2液に分割したために生じる問題点もあった。つまり、患者腹腔に投与

50

する際に、誤って混合前のいずれか一方の液（酸性濃縮液、或はアルカリ性濃縮液）のみを注入した場合に予想される腹腔へのダメージである。

【0006】また、上記の誤操作（未混合の単独の液の注入）に限らず、混合後の注入であっても、何らかの事情により、両液が十分に混ざらずに腹腔内に注入される可能性もある。このような場合に予想される問題点ついて、以下に記載する。先ずpHが5以下の酸濃縮液や、pHが10以上のアルカリ性溶液のみを腹腔内に注入すると、細胞障害や腹痛が起きる。

【0007】さらに分割した液の浸透圧が異なる場合で、浸透圧の低い、または高い一方の液のみを腹腔に注入したときには、以下のような問題が予想される。浸透圧の程度に依るが、低浸透圧の場合には細胞が破裂し、逆に高浸透圧の場合には細胞が収縮する。いずれにしても、腹膜の正常な機能を行うためには好ましくない状況である。場合によっては、腹痛を伴うと考えられる。従来の2液分割型の腹膜透析液、または腹膜透析液保存容器は上記のような場合の安全性、即ち Fail Safe機構に関して、充分配慮されているとは言えなかった。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、本発明は以下のような手段を講じたことを特徴とする。第1に、腹膜透析液の調製に誤操作があった場合、または前記透析液が混合不十分な状態にあった場合でも、患者腹腔内に（注入時に腹腔のダメージがより大きい）酸性濃縮液が注入されるのを防止する手段を講じた事である。言い換えれば、腹膜透析液保存容器において、酸性濃縮液が単独で生体に注入されるのを防止する防止手段を設けたことである。第2に、アルカリ性濃縮液が単独で患者腹腔内に投与された場合でも、生体へのダメージが少ないように、前記アルカリ性濃縮液の特性、即ちpHまたは浸透圧を所定の範囲にしたことである。

【0009】上記構成によって、混合せずに単独液を注入した場合でも、アルカリ性濃縮液が注入されることで、酸性濃縮液が腹腔内に注入されることで起こる、より大きい腹腔へのダメージは避けられる。また、アルカリ性濃縮液の単独の注入においても、（腹腔内）貯留液のpHや浸透圧が短時間で緩衝されるため、生体へのダメージは軽減される。

【0010】そして、前記アルカリ性濃縮液の物理的特性を所定範囲になるように、pH調整剤の種類や濃度、液比を特定したことも、二義的ではあるが、本発明の特徴の1つである。これらの構成によって、アルカリ性濃縮液の物理的特性を生体適合性を保持できる範囲に留めることができ、その結果、アルカリ性濃縮液を単独で注入した場合の生体へのダメージを軽減できる。

【0011】即ち、本発明の第1は以下のような構成である。第1に、血液アルカリ化剤を含有せず、且つグル

コースを含有する酸性濃縮液と、グルコースを含有せず、且つpH調整成分と血液アルカリ化剤を含有するアルカリ性濃縮液の2液に分離して収容された腹膜透析液であって、前記アルカリ性濃縮液のpHが7～9の範囲にあり、且つ該濃縮液の浸透圧が280～460mOsmの範囲にあることを特徴とする腹膜透析液である。

【0012】また、前記pH調整成分が、1～5mM濃度の炭酸水素ナトリウムである前記腹膜透析液である。

【0013】また、前記血液アルカリ化剤が、乳酸化合物（無機塩）である前記腹膜透析液である。

【0014】また、前記酸性濃縮液のpHが3～4の範囲にある前記腹膜透析液である。

【0015】また、前記酸性側濃縮液と前記アルカリ性濃縮液の2つの液量の割合（液比）が、1：1.5～1：2の範囲にある前記腹膜透析液である。

【0016】さらに、本発明の第2は以下のような構成である。腹膜透析液を、グルコースを含有する酸性濃縮液と、グルコースを含有せず、且つpH調整成分と血液アルカリ化剤を含有するアルカリ性濃縮液の2液に分離して収容した容器であって、該容器は前記酸性濃縮液を収容する第1収容部と前記アルカリ性濃縮液を収容する第2収容部とを有し、両液（酸性濃縮液、アルカリ性濃縮液）の混合前は前記両収容部（第1収容部、第2収容部）が遮断され、混合時に両収容部が連通可能となる連通手段を有し、さらに患者体内に投与する際に、実質的に当該収容容器からの唯一の液流出手段となる液出口部を第2収容部に設けたことを特徴とする腹膜透析液保存容器である。

【0017】また、前記アルカリ性濃縮液のpHが7～9の範囲にある前記腹膜透析液保存容器である。

【0018】また、前記酸性濃縮液のpHが3～4の範囲にある前記腹膜透析液保存容器である。

【0019】また、前記pH調整成分が、1～5mM濃度の炭酸水素ナトリウムである前記腹膜透析液保存容器である。

【0020】また、前記アルカリ性濃縮液の浸透圧が280～460mOsmの範囲にある前記腹膜透析液保存容器である。

【0021】また、前記酸性側濃縮液と前記アルカリ性濃縮液の2つの液量の割合（液比）が、1：1.5～1：2の範囲にある前記腹膜透析液保存容器である。

【0022】また、前記第2収容部において、前記連通手段を設けた側と反対側の領域に前記液出口を形成した前記腹膜透析液保存容器である。

【0023】また、前記収容容器の出口部に患者腹腔内に、容器に収容した液を注入するための回路セットを連結した前記腹膜透析液保存容器である。

【0024】また、前記血液アルカリ化剤が、乳酸化合物（無機塩）である前記腹膜透析液保存容器である。

【0025】

【発明の実施の形態】以下、図と共に本発明の1つの実施態様、および好ましい実施態様について述べる。図1は本発明の腹膜透析液保存容器1である。保存容器1は、酸性濃縮液を収容する第1収容部2と、アルカリ性濃縮液を収容する第2収容部3とを有する。保存容器1はまた、前記両収容部2、3とを混合前には遮断し、混合時に両収容部を連通することができる連通手段4を有する。連通手段4としては、図1に示すような両収容部を連絡する連通路5とそれに装着したクランプ6であっても良いし、図2に示すような、混合時に両収容部の隔壁7を破断するイーザーピール(easy peel)型のものであっても良い。そして、図示しないが、両収容部に保存された各液の採取や、各液への混注を行うためのポートを設けるのは、特に制限されない。

【0026】しかし、患者腹腔に投与する際に、腹膜透析液保存容器1から透析液が流出する実質的な液出口8は第2収容部3のみに設ける。液出口部8が第1収容部2ではなく、第2収容部3のみに設けられておれば、その形成位置、形態や数は特に限定されるものではなく、必要に応じて自由に設計することができる。但し、液出口部8が隔壁7や連通路5の傍に設けられていると、混合不十分な場合に酸性濃縮液が直接流出する恐れが無いとは言えないため、隔壁や連通路の形成された部位とは反対側に、液出口部8を設けるのが好ましい。

【0027】例えば、図1に示すように連通路5が左側上方に形成されている場合は、液出口部8を右側端部下方に形成し、図2に示すように、隔壁7が左側全域に形成されている場合は、液出口部8を右側端部の領域のいずれかに形成する。液出口8の数としては、製造の際の負担やその効果の点から、せいぜい1~2が実質的である。また、液出口の大きさは保存される透析液量から流入速度を逆算し、そのために必要な出口部面積を有するように設計できる。

【0028】次に透析液の組成や物理的特性について、述べる。先ず2液を混合後に調製される腹膜透析液、即ち患者腹腔内に投与される液であるが、pHが6.5~7.5の範囲にあるのが望ましい。また、除水の必要性に応じて、2液混合後に280~480mOsm、或はそれよりやや広い範囲の浸透圧のものが選択できる。上記の最終的に調製される腹膜透析液の物理的特性や各液に要求される事項を考慮して、各液の組成や物理的特性が決定される。

【0029】先ず酸・塩基平衡の観点から述べると、混合前の酸性濃縮液に含まれるグルコースの分解を防止するために、酸性濃縮液のpHは3~4の範囲にあるのが望ましい。となれば、アルカリ性濃縮液のpHは、該濃縮液側に添加する緩衝剤、即ちpH調整成分の種類とその添加量によって影響される。つまり、緩衝能の小さい水酸化ナトリウムなどをpH調整成分として選ぶと、アルカリ性濃縮液のpHを高くしなければならないが、中

性よりややアルカリ側の領域で緩衝能力の高い炭酸水素ナトリウムをpH調整成分として選ぶと、アルカリ性濃縮液のpHを低めに抑えることができる。

【0030】また、アルカリ性濃縮液を直接体内に注入した場合に、生体が有する緩衝機能によって、短時間に復元される範囲のpHとして、およそ7~9と見込み、その範囲のpHを実現するため、濃度1~3mMの炭酸水素ナトリウムを添加するのが好ましい。

【0031】次に浸透圧の観点から、腹膜透析液の好ましい実施形態について、述べる。酸性濃縮液に含有されるグルコースの安定性を考慮すると、酸性側濃縮液になるべく他の成分を添加しないのが望ましい。そのため、従来の透析液の中には酸性濃縮液の浸透圧を低くし、逆にアルカリ性濃縮液の浸透圧を高くすることで、混合後の腹膜透析液の浸透圧を生体が許容できる範囲にするものもある。しかし、一方の液の浸透圧を極端に高くし、逆にもう一方の液の浸透圧を低くした場合に、既述したような誤操作による注入、或は混合不十分な際の注入がなされると、腹腔に対して少なからぬダメージを与える。特に低浸透圧の液が腹腔内に注入されると、腹膜中皮細胞を損傷するため、好ましくない。

【0032】従って、2液分割型の腹膜透析液、またはその液を収容した透析液保存容器では、一方の側の濃縮液が単独で腹腔内に注入される危険性、2液が混合不十分なまま注入される危険性を想定した場合、注入される可能性のある液側の浸透圧を280~460mOsmの範囲にするのが好ましい。本実施態様で言うならば、アルカリ側濃縮液において、上記範囲の浸透圧に設定するのが好ましい。腹腔内に注入される透析液の浸透圧が上記範囲にあれば、腹膜中皮や腹腔内の細胞等への損傷や影響を軽減できる。

【0033】さらに、上記の浸透圧の調整、また滅菌時の各分割液への熱負荷の影響から、酸性側濃縮液とアルカリ側濃縮液との液比は、1:1.5~1:2の範囲にするのが好ましい。即ち、液比が大きすぎたり、小さすぎると、2液混合後の浸透圧の予測に誤差がおき易くなり、また液量によって、濃縮液にかかる熱負荷が異なるため、2つの濃縮液に対して均等に熱滅菌することが困難となる。

【0034】本発明でいう血液アルカリ化剤とは、患者の腹膜を介して、患者の血液の酸・塩基平衡調節を行うものを言い、例えば乳酸ナトリウム等の乳酸化合物である。

【0035】

【実施例】実験1.

腹膜透析液の調製例

本発明の一例である腹膜透析液の混合前の各液の組成、pH、浸透圧と、混合後の透析液のpH、浸透圧を以下に示す。

【0036】(1)酸性濃縮液

①グルコース：グルコース濃度を変更した下記の3種類のものを調製した。

a. 239.2 mmol/l, b. 350.2 mmol/l, c. 522.7 mmol/l

②塩化カルシウム：5.56 mmol/l

③塩化マグネシウム：1.41 mmol/l

④3.5%塩酸：0.3 ml/l

上記の組成にて調製された酸性濃縮液は、pHが3.46、浸透圧はグルコース濃度によって、それぞれ270 mOsm (a), 393 mOsm (b), 565 mOsm (c) を示した。

【0037】(2)アルカリ性濃縮液 (pH: 8.1、浸透圧: 392 mOsm)

①塩化ナトリウム：151.6 mmol/l

②乳酸ナトリウム：54.9 mmol/l

③炭酸水素ナトリウム：2.0 mmol/l

【0038】上記の酸性濃縮液720 mlとアルカリ性濃縮液1280 mlを2つの隔壁にそれぞれ収容した後、115℃で30分間オートクレーブ滅菌を行い、隔壁を連通して、上記2液を混合した。混合後の腹膜透析液のpHは7.1~7.3を示し、同じく浸透圧は340~470 mOsm [異なるグルコース濃度による混合後の各透析液の浸透圧平均値は350 mOsm (a), 394 mOsm (b), 460 mOsm (c)] を示し、それぞれ生理的な領域にあることが示された。

【0039】実験2. 培養細胞を用いた生体適合性の評価

*

* (1)概要

混合前の酸性濃縮液、またはアルカリ性濃縮液が直接腹腔内に投与された場合の生体への影響をシミュレーションするものとして、本実験を行った。以下に示す各被験液をV79細胞(ハムスター肺由来の繊維芽細胞)に30分間暴露して、暴露後の細胞活性をWST-1試薬(宝酒造)を用いて評価した。本実験系では、溶液のpHのみならず浸透圧の生細胞に与える影響を比較した。

【0040】(2)各被験液

細胞に対する、pHと浸透圧の影響を確認するために、以下に示す7種の被験液を用いた。ネガティブコントロールには、臨床で使用されている腹膜透析液を用いた。

①酸性、低浸透圧の溶液

②酸性、高浸透圧の溶液

③炭酸水素ナトリウムを使用した弱アルカリ性、低浸透圧の溶液

④炭酸水素ナトリウムを使用した弱アルカリ性、高浸透圧の溶液

⑤水酸化ナトリウムを使用した強アルカリ性、低浸透圧の溶液

⑥水酸化ナトリウムを使用した強アルカリ性、高浸透圧の溶液

⑦コントロール(中性腹膜透析液、生体適合性良)

各被験液は表1の成分分量とpH及び浸透圧になるように調製した。

【0041】

【表1】

		被験液						
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
成分 (mmol/L)	グルコース	88	350	—	—	—	—	128
	塩化カルシウム	1.4	5.6	—	—	—	—	2.0
	塩化マグネシウム	0.4	1.4	—	—	—	—	0.5
	塩化ナトリウム	—	—	88	151.6	38	151.6	97
	乳酸ナトリウム	—	—	14	54.9	14	54.9	35
	炭酸水素ナトリウム	—	—	0.5	2.0	—	—	1.3
	水酸化ナトリウム	—	—	—	—	0.5	0.5	—
示性値	pH	3.48	3.46	7.98	8.26	10.1	10.1	7.26
	浸透圧 (mOsm)	103	393	105	392	108	385	393

【0042】(3)方法及び結果

98穴プレートにV79細胞を10,000個ずつ播種して、1晩培養した。この培養プレートに各被験液を分注して、細胞に30分間暴露した。その後、WST-1試薬を加えて細胞生存率(培養用培地に暴露したものに対する吸光度比)を測定した。図3に結果を示す。コントロールの中性腹膜透析液の暴露では、87%の細胞の生存が確認された。これに対して、各被験液では、67

~80%の生存率に低下していたが、被験液①、②の酸性溶液や、⑤、⑥の強アルカリ性溶液に比べると、③、④の弱アルカリ性溶液の方が高く維持されていることが分かる。また、被験液③と④を比較すると、高浸透圧の④の溶液の方が高い細胞生存率を示した。

【0043】

【発明の効果】腹膜透析液の液(バッグ)交換の際に、患者の誤操作等によって、未混合のまま、或いは混合不

充分で患者腹腔内に液を注入することがあっても、生体の受けるダメージをより軽減することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の腹膜透析液保存容器の一実施態様の全体的概要を示す模式図。

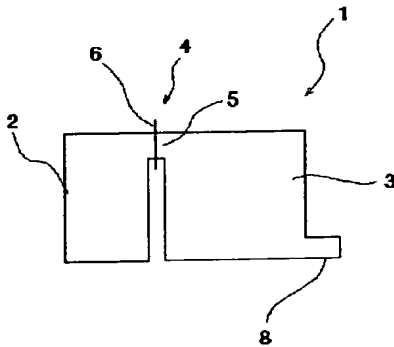
【図2】腹膜透析液保存容器の別の実施態様の概要を示す模式図。

【図3】各被験液（或はコントロール）の細胞生存率に与える影響を示すグラフ。

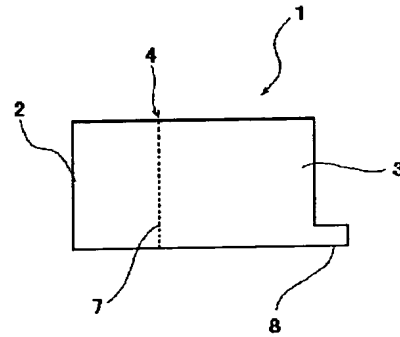
*【符号の説明】

1. 腹膜透析液保存容器
2. 第1収容部
3. 第2収容部
4. 連通手段
5. 連通路
6. クランプ（遮断器具）
7. 隔壁
8. 液出口部

【図1】



【図2】



【図3】

